

Hubungan antara Nilai Hematokrit dan Early Neurological Deterioration pada Pasien Stroke Iskemik Akut

Sarah Ersha Mutiari¹; Dyan Roshinta Laksmi Dewi²; Mistika Zakiah³

¹ Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

² SMF Neurologi, RSUD dr. Soedarso Pontianak

³ Departemen Histologi Medik, Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

Abstrak

Latar belakang. Stroke iskemik adalah penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama disabilitas dan kematian di dunia. Nilai Hematokrit (Ht) memiliki peran pada proses hemokonsentrasi dan mempengaruhi tingkat keparahan stroke iskemik akibat berkurangnya aliran darah ke otak. Risiko kematian dan gangguan fungsional pada stroke iskemik terkait dengan *Early Neurological Deterioration* (END). *Early neurological deterioration* (END) terjadi pada 10-40% stroke iskemik akut. END adalah penurunan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) ≥ 3 atau kematian dalam 72 jam setelah serangan stroke muncul. **Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan di RSUD dr. Abdul Aziz Singkawang. Nilai Hematokrit yang diteliti adalah nilai Hematokrit saat masuk rumah sakit. Penilaian END berdasarkan skor GCS dalam 72 jam selama perawatan. Uji statistik dengan uji-t tidak berpasangan. **Hasil.** Dari 68 pasien yang dilibatkan pada penelitian, sebanyak 17 (25%) pasien mengalami END. Nilai hematokrit yang tinggi pada pasien dengan END dan bukan END adalah 10 pasien (58,8%) dan 3 pasien (5,8%). Terdapat perbedaan bermakna nilai Hematokrit antara END dengan yang bukan END pada stroke iskemik akut ($p = 0,001$). **Kesimpulan.** Nilai Hematokrit tinggi berhubungan secara signifikan dengan END pada stroke iskemik akut dibandingkan dengan yang tidak mengalami END.

Kata Kunci : Stroke Iskemik Akut, *Early Neurological Deterioration*, level hematocrit, *Glasgow Coma Scale*

Background. An Ischemic stroke is a non-communicable disease of disability and mortality in the world. Hematocrit levels (Ht) a role in the process of haemoconcentration and affect the severity of ischemic stroke by decreased of cerebral blood flow. The risk of mortality and functional disability for ischemic stroke patients are related to *Early Neurological Deterioration* (END). *Early neurological deterioration* (END) occurs in about 10-40% of ischemic stroke patients during the acute stage. END defined as a decrease in the *Glasgow Coma Scale* (GCS) score of ≥ 3 or death within the first 72 hours after onset of stroke. **Method.** This study is an observational analytical study which employs cross sectional design. The study was conducted in Doctor Abdul Aziz Hospital Singkawang. Hematocrit levels at admission were analyzed. END assessment was performed on GCS score after 72 hours hospitalization. Statistical analysis was performed using an unpaired t-test. **Result.** Of the 68 patients enrolled in this study, END was observed in 17 (25%) patients. High Hematocrit levels of patients with END and without END were 10 (58,8%) patients and 3 (5,8%) patients. There is a significant difference between the Hematocrit levels of patients with END and without END in acute ischemic stroke ($p = 0.001$). **Conclusion.** High Hematocrit levels was associated significant difference with the END in acute ischemic stroke than without END.

Keywords: Acute Ischemic Stroke, *Early Neurological Deterioration*, Hematocrit levels, *Glasgow Coma Scale*

PENDAHULUAN

Stroke menurut *World Health Organization* (WHO) adalah suatu tanda klinis yang berkembang secara cepat akibat gangguan otak fokal atau global dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular. Stroke dibagi menjadi dua kategori, yakni stroke sumbatan (iskemik) dan stroke perdarahan (hemoragik). Stroke sumbatan adalah stroke yang terjadi karena sumbatan pembuluh darah otak akibat adanya trombus atau embolus.^{1,2}

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) melaporkan pada tahun 2013 angka kejadian stroke di Indonesia adalah 7,0 per 1.000 penduduk terdiagnosis dan 12,1 per 1000 penduduk terdiagnosis dan atau gejalanya. Kalimantan Barat memiliki prevalensi sebesar 4,6 per 1.000 penduduk terdiagnosis dan 5,5 per 1000 penduduk terdiagnosis dan atau gejala. Kota

Pontianak memiliki prevalensi sebesar 13,6 per 1000 penduduk terdiagnosis dan 14,9 per 1000 penduduk terdiagnosis dan atau gejala, sedangkan Kota Singkawang memiliki prevalensi sebesar 3,9 per 100 penduduk terdiagnosis maupun dengan gejala. Data Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dokter Abdul Aziz Singkawang tahun 2013-2015 menunjukkan peningkatan kasus stroke iskemik setiap tahunnya. Jumlah penderita stroke iskemik pada tahun 2013 sebanyak 67 orang, sedangkan tahun 2014 sebanyak 164 orang, dan tahun 2015 sebanyak 175 orang.^{3,4}

Stroke iskemik adalah penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama disabilitas dan kematian di dunia. *Ischemia* akan menyebabkan gangguan dalam fungsi sel, dan jika dibiarkan maka sel otak akan mengalami nekrosis dalam beberapa menit. disertai perubahan fungsi dan struktur otak yang irreversibel (infark). Infark pada jaringan otak mengakibatkan perubahan hemostasis. Perubahan

hemostasis atau viskositas pada pasien dengan kenaikan hematokrit dapat meningkatkan kejadian stroke. Dalam keadaan tertentu, perubahan tersebut dapat berlanjut menjadi syok hipovolemik yang ditandai dengan tingginya persentase hematokrit.⁵

Kadar hematokrit (*Packed Red Cell Volume*) adalah volume semua eritrosit dalam 100 ml darah dan disebut dengan % dari volume darah. Biasanya nilai tersebut ditentukan dengan darah vena atau darah kapiler. Nilai Hematokrit (Ht) memiliki peran pada proses hemokonsentrasi dan mempengaruhi tingkat keparahan stroke iskemik akibat berkurangnya aliran darah ke otak. Kenaikan hematokrit akan meningkatkan viskositas darah dan ada hubungan terbalik antara viskositas dengan aliran darah otak. Aliran darah otak yang rendah dengan viskositas yang tinggi berakibat konsumsi oksigen oleh jaringan otak akan berkurang.^{6,7}

Risiko kematian dan gangguan fungsional pada stroke iskemik terkait

dengan *early neurological deterioration* (END). *Early neurological deterioration* (END) terjadi pada 10-40% stroke iskemik akut. END merupakan penurunan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) ≥ 3 atau kematian dalam 72 jam setelah serangan stroke muncul. Faktor hemodinamik dan abnormalitas perfusi berperan penting terhadap perburukan neurologis dini. Berdasarkan analisis statistik, gangguan kesadaran dan gangguan visual sering terjadi pada pasien stroke iskemik yang mengalami END. Sebagian besar END terjadi pada stroke yang progresif. Pembentukan trombus yang terus berlangsung pada stroke iskemik dilaporkan dapat menyebabkan stroke yang progresif. Oklusi pada arteri karotis interna dan arteri serebri media merupakan variabel yang berhubungan dengan END.⁸

Stroke masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia, terutama di Kalimantan Barat. Pasien stroke dengan perburukan neurologis dini berisiko mengalami disabilitas dan kematian yang

lebih tinggi. Stroke iskemik berhubungan dengan viskositas darah yang ditunjukkan dengan nilai Hematokrit. Peneliti ingin mengetahui tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan END pada stroke iskemik. Menurut penelitian pada tahun 2013, menyatakan bahwa terdapat korelasi bermakna antara kadar hematokrit dan derajat keparahan stroke iskemik akut. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan sebuah penelitian hubungan antara nilai Hematokrit dan *Early Neurological Deterioration* (END) pada pasien stroke iskemik akut di RSUD Dokter Abdul Aziz Singkawang.⁸

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan desain *cross sectional* karena semua variabel yang diteliti diukur pada saat yang sama dan tidak melakukan tindak lanjut terhadap pengukuran yang dilakukan. Penelitian dilakukan di Bangsal Penyakit Dalam dan *Intensive Care Unit* RSUD

Dokter Abdul Aziz Singkawang. Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan Juni hingga November 2017. Sampel berjumlah 68 subjek penelitian dengan menggunakan metode dilakukan tidak secara acak (*non-probability sampling*) yakni *consecutive sampling*.

Data yang diperoleh pada penelitian ini berasal dari data sekunder pasien stroke iskemik akut yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian di RSUD Dokter Abdul Aziz Singkawang. Data sekunder yang digunakan adalah data rekam medis pasien yang didapatkan selama periode penelitian. Data hasil penelitian yang diperoleh selanjutnya akan diolah secara deskriptif dan analitik. Setelah dilakukan pengambilan data, data diperiksa secara manual dan kemudian dilakukan proses pengolahan serta analisis data yang dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) melalui tahapan yaitu *editing, cleaning, dan entry*.

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian, data pasien stroke iskemik akut diperoleh dari penelusuran rekam medis Bangsal Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dokter Abdul Aziz Singkawang periode Juni sampai November 2017. Distribusi subjek dalam penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, riwayat, nilai Hematokrit, skor GCS, dan *Early Neurological Deterioration* (END). Subjek dalam penelitian terdapat 212 pasien dengan diagnosis stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 68 pasien.

Rerata usia penelitian ini adalah $63,34 \pm 10,01$ tahun. Kelompok usia terbanyak adalah 71-76 tahun dengan jumlah 15 subjek (22,0%). Distribusi subjek berdasarkan jenis kelamin diperoleh perempuan lebih banyak mengalami stroke iskemik akut dengan persentase 51,5% (35 orang) sedangkan laki-laki 48,5% (33 orang). Pasien stroke iskemik akut yang mengalami END sebanyak 25% (17 orang).

Subjek yang memiliki riwayat

penyakit diabetes melitus sebanyak 16,2% (11 orang), riwayat hipertensi sebanyak 26,5% (18 orang) dan dengan riwayat keduanya 22,0% (15 orang). Distribusi subjek penelitian berdasarkan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) diperoleh skor GCS awal yang terbanyak adalah 13-15 (70,5%) dan skor $GCS \leq 7$ jam yang terbanyak adalah 13-15 (57,3%). Distribusi nilai hematokrit terbanyak pada kategori Hematokrit rendah yaitu sebesar 44,1% (30 orang).

Variabel bebas pada penelitian ini adalah nilai hematokrit dalam skala ordinal dan variabel terikat adalah END yang menggunakan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) dengan dua kategori yaitu END dan bukan END. Penelitian ini diperoleh sebaran data normal. Analisis bivariat untuk mengetahui ada atau tidak perbedaan nilai hematokrit antara pasien stroke iskemik akut yang mengalami END dan tidak mengalami END. Berdasarkan uji-t tidak berpasangan didapatkan $p < 0,05$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa

terdapat perbedaan yang bermakna nilai hematokrit antara END dan bukan END pada penderita stroke iskemik akut ($p = 0,001$), dapat dilihat kejadian *Early Neurological Deterioration* (END) pada nilai hematokrit yang tinggi dibandingkan dengan nilai hematokrit yang rendah dan normal.

PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini Subjek yang mengalami END memiliki rerata usia $64,05 \pm 9,4$ tahun dan yang tidak mengalami END memiliki rerata usia $63,05 \pm 10,2$ tahun. Hasil uji-t tidak berpasangan diperoleh tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata usia subjek antara END dan bukan END ($p = 0,69$). Angka kejadian stroke iskemik akut meningkat dua kali lipat setiap sepuluh tahun setelah usia 55 tahun. Insiden stroke baik stroke iskemik dan stroke hemoragik yang mempunyai korelasi positif dengan usia, sehingga makin tinggi usia seseorang

maka makin tinggi pula resiko terjadinya stroke.⁹ Pada saat bertambahnya usia, peningkatan kejadian stroke iskemik berkaitan erat dengan proses penuaan karena berhubungan dengan perubahan yang terjadi pada pembuluh darah. Hal ini terjadi saat seseorang memasuki usia 40 tahun. Seiring dengan bertambahnya usia, timbul perubahan struktur pada pembuluh darah sehingga lumen menjadi sempit dan dinding pembuluh darah menjadi kaku serta menyebabkan meningkatnya tekanan darah. Timbulnya plak aterosklerosis juga dapat terlepas dan menyumbat pembuluh darah otak sehingga terjadilah stroke iskemik.^{10,11}

Hasil penelitian ini didapatkan subjek dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki yaitu sebanyak 35 orang (51,5%). Hal ini dikarenakan END pada perempuan berkaitan dengan ataksia. Ataksia merupakan manifestasi klinis dari END dan sering ditemukan pada perempuan. Penurunan hormon estrogen terjadi pada

perempuan usia lanjut dengan menopause. Hormon estrogen dapat melindungi pembuluh darah dari aterosklerosis dengan meningkatkan HDL dan menurunkan LDL, sehingga pada keadaan menopause tidak ada proteksi terhadap proses aterosklerosis.

Hasil penelitian ini, berdasarkan adanya riwayat hipertensi, diperoleh sebanyak 48,5% pasien memiliki riwayat hipertensi yang mengalami stroke iskemik. Pasien dengan hipertensi beresiko lima kali lipat mengalami stroke dibandingkan pasien tanpa riwayat hipertensi.¹² Faktor resiko ini, penting untuk diketahui agar dapat melakukan pencegahan terhadap kejadian stroke iskemik. Pencegahan stroke iskemik ini akan berdampak pada penurunan mortalitas pasien dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Hasil uji t-tidak berpasangan menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi dengan END ($p = 0,771$). Hipertensi akan mempercepat proses aterosklerosis yang kemudian

mempersempit pembuluh darah dan menyebabkan pembentukan plak. Hipertensi yang berlangsung lama dapat menyebabkan disfungsi endotel. Hipertensi juga akan meningkatkan stres oksidatif terhadap pembuluh darah. Kombinasi dari disfungsi endotel dan stres oksidatif ini akan mempercepat proses aterosklerosis yang selanjutnya mempersempit pembuluh darah dan menyebabkan pembentukan plak. Lumen pembuluh darah yang menyempit menyebabkan gangguan perfusi jaringan otak sehingga sel-sel neuron intraserebral lebih rentan terhadap kejadian iskemia dan adanya plak berisiko untuk terlepas sebagai embolus sehingga menyebabkan stroke iskemik.¹³

Berdasarkan penilaian dengan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS), hasil penelitian menunjukkan 70,5% subjek memiliki skor GCS berjumlah 13-15 pada saat awal dan sebanyak 57,3% memiliki skor GCS berjumlah 13-15 dalam 72 jam. Kemudian, terdapat 9 pasien yang mengalami penurunan $GCS \leq 72$ jam

sehingga memiliki skor GCS akhir dalam rentang 3-12. Kelompok tersebut beresiko mengalami END terutama jika masuk dengan GCS awal dengan skor GCS 13-15. Penelitian ini menunjukkan skor GCS ≤ 12 dalam 72 jam pada stroke iskemik akut didefinisikan sebagai *early neurological deterioration* (END).⁷ *Glasgow Coma Scale* (GCS) digunakan untuk menilai tingkat keparahan pada stroke dan pasien yang mengalami END juga dapat diobservasi dengan GCS.¹⁴

Hubungan antara Nilai Hematokrit (Ht) dan *Early Neurological Deterioration* (END)

Hasil penelitian nilai hematokrit dikelompokkan menjadi rendah, normal, dan tinggi. Pasien yang mengalami END berjumlah 17 pasien (25%) dan yang bukan END berjumlah 51 pasien (75%). Dapat disimpulkan dari data tersebut bahwa perbandingan kejadian END dan bukan END pada stroke iskemik adalah 1:3. Jumlah pasien dengan END tersebut

yang memiliki nilai hematokrit rendah sebanyak 2 pasien (11,7%), normal 5 pasien (29,5%), dan tinggi 10 pasien (58,8%). Sedangkan jumlah pasien yang bukan END memiliki nilai hematokrit rendah, 28 pasien (54,9%), normal 20 pasien (39,3%), dan tinggi 3 pasien (5,8%).

Pasien END dengan nilai Hematokrit tinggi (58,8%) lebih banyak dibandingkan dengan nilai Hematokrit rendah-normal (41,2%). Nilai Hematokrit yang tinggi pada penelitian ini berhubungan bermakna secara signifikan terhadap END melalui uji-t tidak berpasangan ($p = 0,001$). Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara nilai hematokrit yang tinggi pada END dan bukan END dalam kejadian stroke iskemik akut. Pasien stroke iskemik yang mengalami perburukan neurologis dini karena peningkatan nilai hematokrit darah, sebagai tanda peningkatan fibrinogen darah, yang memicu terjadinya perburukan stroke iskemik. Secara tidak langsung, hal ini

berkontribusi dalam berkembangnya proses stroke itu sendiri. Peningkatan fibrinogen menjadi faktor resiko stroke iskemik yang berakselerasi membentuk ateroma dalam pembuluh darah.¹⁵ Konsentrasi fibrinogen berkorelasi dengan kejadian infark miokard, stroke dan penyakit oklusi arteri perifer. Fibrinogen dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian vascular pada pasien stroke dengan aterosklerosis carotid dengan infark serebral. Konsentrasi fibrinogen yang tinggi dapat menyebabkan perburukan neurologis dini pada kejadian stroke yang berhubungan langsung dengan peningkatan viskositas darah, yang dapat mengurangi aliran darah serebral dan aktivasi platelet.¹⁶

Nilai hematokrit merupakan parameter hemokonsentrasi. Nilai hematokrit akan meningkat saat terjadinya peningkatan hemokonsentrasi, baik oleh peningkatan kadar sel darah atau penurunan kadar plasma darah. Sebaliknya nilai hematokrit akan menurun ketika

terjadi penurunan hemokonsentrasi, karena penurunan kadar seluler darah atau peningkatan kadar plasma darah, antara lain saat terjadinya anemia.¹⁷ Peningkatan hematokrit menyebabkan viskositas darah akan meningkat. Walaupun peningkatan viskositas darah tidak hanya disebabkan oleh peningkatan hematokrit. Peningkatan viskositas darah yang terus-menerus ini akan menyebabkan tekanan aliran darah ke otak yang mengakibatkan tekanan arteri naik sehingga jantung harus berkontraksi lebih kuat untuk mengalirkan darah ke sel-sel otak dan seluruh sel tubuh.¹⁸ Selain itu, viskositas darah yang meningkat juga akan mengaktifkan sel pembeku darah. Sel-sel ini bisa menyebabkan terbentuknya trombus dan emboli. Trombus yang terbentuk akan mempengaruhi pembuluh darah sehingga aliran darah ke otak bisa berkurang. Hal ini yang dapat menyebabkan terjadinya iskemik.^{18,19}

Hematokrit meningkat disebabkan oleh pembentukan sel darah merah terlalu banyak atau eritrositosis. Eritrositosis

terdiri atas eritrositosis absolut dan eritrositosis relatif. Eritrositosis absolut disebabkan oleh banyak hal, seperti merokok, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, yang juga merupakan faktor risiko untuk terjadinya stroke iskemik. Faktor-faktor resiko ini berinteraksi secara sinergis dengan peningkatan nilai hematokrit.²⁰ Akan tetapi, hematokrit merupakan faktor risiko minor bagi pasien stroke, di mana jika peningkatan hematokrit meningkat namun tidak disertai dengan adanya faktor-faktor risiko yang lain, maka kejadian stroke itu sendiri bisa dicegah. Peningkatan hematokrit menyebabkan peningkatan viskositas darah, di mana akibatnya adalah penurunan aliran darah ke otak dan aktifnya zat pembeku darah. Aktifnya zat pembeku darah akan menyebabkan terjadinya trombus sehingga akan terjadi oklusi vaskular. Akibatnya, terjadi penurunan aliran darah ke otak. Penurunan aliran darah ke otak ini mengurangi

transpor oksigen dan glukosa darah sehingga terjadilah stroke iskemik.^{21,22}

Penurunan aliran darah ini akan menimbulkan mekanisme kompensasi di mana tekanan darah akan meningkat kira-kira 20% dari normal. Tekanan darah ditentukan oleh curah jantung dan tahanan perifer. Peningkatan curah jantung dapat terjadi melalui 2 cara yaitu peningkatan volume cairan (preload) dan rangsangan saraf yang mempengaruhi kontraktilitas jantung. Pada hipertensi yang menetap, terjadi peningkatan resistensi perifer, sedangkan curah jantung normal atau menurun. Peningkatan resistensi perifer dapat disebabkan oleh hipertrofi dan konstriksi fungsional dari pembuluh darah serta peningkatan beban sirkulasi yang dapat menyebabkan peningkatan risiko iskemik.^{19,22}

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan 68 pasien penderita stroke iskemik akut di

RSUD Dokter Abdul Aziz Singkawang diperoleh rerata usia subjek adalah 63,34 ± 10,01 tahun dengan kelompok usia terbanyak 71-76 tahun (22,0%), subjek dengan riwayat hipertensi sebanyak (48,5%) dan Subjek dengan nilai hematokrit rendah (44,1%), normal (36,7%), tinggi (19,2%) pada pasien END terjadi pada 25% pasien stroke iskemik akut. Oleh karena itu, Terdapat hubungan yang signifikan antara nilai hematokrit tinggi dengan END ($p = 0,001$) pada stroke iskemik akut dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami END.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). WHO STEPS Stroke Manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance. Geneva: World Health Organization; 2006. 4-6.
2. Ropper AH, Brown RH. Cerebrovascular Diseases. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th Edition. New York: McGraw-Hill; 2005.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia (BPPK Depkes RI). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2013.
4. Sonya M. Korelasi kadar trigliserida serum terhadap keluaran fungsional pada penderita stroke iskemik akut di RSUD dr. Abdul Aziz Singkawang. [skripsi]. Pontianak: Universitas Tanjungpura; 2015.
5. Dodi N. Hubungan antara jumlah Trombosit dan Early Neurological Deterioration (END) pada pasien stroke iskemik akut di RSUD dr. Abdul Aziz Singkawang. [skripsi]. Pontianak: Universitas Tanjungpura; 2015.
6. Junaidi I. Stroke, Waspada! Ancamannya. Yogyakarta: Andi Offset; 2011.
7. Sutedjo AY. Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Yogyakarta: Amara Books; 2009. 28.
8. Widiyatno A, Dahlan P, Asmedi A. Peranan Hematokrit Sebagai Nilai Prognosis Stroke Infark Di RS Dr. Sardjito, Vol 7. Yogyakarta: BNS. 2006.
9. Toha I. Perbedaan Hitung Hematokrit pada Penderita Stroke Hemoragik dan Stroke Non Hemoragik di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2010.
10. Gofir A, Indera, Noor A, Utomo AB. Manajemen Stroke Evidence Based Medicine, Yogyakarta : Pustaka Cendekia Press; 2011. 9-94.
11. Usrin, Irwana. Pengaruh hipertensi terhadap kejadian stroke iskemik dan stroke hemoragik di ruang neurologi di Rumah Sakit Stroke Nasional (RSSN) Bukittinggi tahun 2011. [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2013.
12. Ghani L, Mihardja L, Delima. Faktor Risiko Dominan Penderita Stroke di Indonesia. Buletin Penelitian Kesehatan. 2016; 44 (1): 49-58.
13. Venkatesh A, Philip BG. Hypertension and Stroke Pathophysiology and Management. USA: Springer; 2011. 77-82.
14. Bhatia K, Mohanty S, Tripathi BK, Gupta B, Mittal MK. Predictors of early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke with special reference to blood urea nitrogen (BUN)/creatinine ratio & urine specific gravity. Indian J Med. 2015 Mar; 141: 299-307.
15. Chitsaz A, Mousavi SA, Yousef Y, Mostafa V. Comparison of changes in serum fibrinogen level in primary intracranial hemorrhage (ICH) and ischemic stroke. ARYA Atherosclerosis Journal Iran 2012, 7(4): 142-5.
16. Davalos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M. Body Temperature and Fibrinogen are Related to Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke. Section of Neurology Hospital Clinico Universitario, Santiago de Compostela, Spain Cerebrovascular Disease. 2007;7: 64-9.
17. Gandasoebrata R. Penuntun Laboratorium Klinik. Cetakan 13. Jakarta: Dian Rakyat; 2007. 39-40.
18. Kiyohara Y, Fujishima M, Ishitsuka T, Tamaki K, Sadoshima S, Omae T. Effects of hematocrit on brain metabolism in experimentally induced cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats (SHR). Journal of American Heart Association. 2005;16(5):838.
19. Yildirim Cinar, Gamze Demir, Mustafa Pac, Ayse Bazak Cinar. Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. American Journal of Hematology. 2009;12:739-43.

20. Leonardo J, Tamariz J, Hunter Y, James S, Pankow, HsinChieh Y, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;168(10):1153-1160.
21. Mardjono S, Mahar N, Sidharta R, Priguna T. *Mekanisme Gangguan Vaskular Susunan Saraf dalam Neurologi Klinis Dasar*. Jakarta : Dian Rakyat; 2008. 269-92.
22. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, et al. Dehydration and Venous Thromboembolism After Acute Stroke, *QJM*. 2014; 97:293-6.